Rx Only

cobas® MPX

Prueba multiplex para ácidos nucleicos de HIV, HCV y HBV

Para diagnóstico *in vitro*

IVD

cobas® MPX – 192	P/N: 09288538190
cobas® MPX – 480	P/N: 09040862190
cobas® MPX Control Kit	P/N: 09040846190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas® omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas® omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas® omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Tabla de contenido

Uso previsto **5**

Resumen y explicación de la prueba **5**

Reactivos y materiales **8**

Reactivos y controles de **cobas**® MPX 8

Reactivos **cobas**® **omni** para la preparación de muestras 12

Requisitos de almacenamiento de los reactivos 13

Requisitos para la manipulación de reactivos en el **cobas**® 5800 System 13

Requisitos para la manipulación de reactivos en los **cobas**® 6800/8800 Systems 14

Material adicional necesario para el **cobas**® 5800 System 14

Material adicional necesario para los **cobas**® 6800/8800 Systems 15

Instrumentos y software necesarios 15

Precauciones y requisitos de manipulación **16**

Advertencias y precauciones 16

Manipulación de reactivos 16

Buenas prácticas de laboratorio 17

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras **17**

Muestras de sangre de donantes vivos 17

Muestras de sangre cadavéricas 20

Instrucciones de uso **21**

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional) 21

Notas sobre el procedimiento 21

Ejecución de la prueba **cobas**® MPX en el **cobas**® 5800 System 22

Ejecución de la prueba **cobas**® MPX en los **cobas**® 6800/8800 Systems 23

Resultados **24**

Control de calidad y validez de los resultados en el **cobas**® 5800 System 24

Control de calidad y validez de los resultados en los **cobas**® 6800/8800 Systems 25

Interpretación de los resultados 26

Información adicional para la interpretación de los resultados en el **cobas**® 5800 System 26

Repetición de pruebas de muestras individuales 27

Limitaciones del procedimiento 27
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas 27

Evaluación no clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems 28

Características clave de rendimiento 28
Muestras de donantes vivos 28
Límite de detección (LoD) 28
Reproducibilidad 32
Verificación del genotipo 34
Paneles de seroconversión 39
Especificidad analítica 42
Especificidad analítica: sustancias interferentes 43
Correlación 44
Fallo de todo el sistema 45
Contaminación por arrastre 45
Muestras cadavéricas 46
Sensibilidad 46
Especificidad 47
Reproducibilidad 47

Evaluación clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems 50

Reproducibilidad 50
Especificidad clínica 53
Reactividad en la población de donantes de sangre 53
Reactividad en la población de donantes de plasma de origen 54
Estudios en poblaciones de alto riesgo 55
Sensibilidad clínica 57
Estudios en poblaciones positivas mediante pruebas NAT 57
Sensibilidad clínica de la población seropositiva para HIV-1 grupo O y el HIV-2 58
Población seropositiva para el HIV-1 grupo O 58
Población seropositiva para el HIV-2 59
Confirmación de los resultados serológicos 60

Información adicional 61

Características principales de la prueba 61

Símbolos 62

Asistencia técnica 63

Fabricante e importador 63

Marcas registradas y patentes 63

Copyright 63

Bibliografía 64

Revisión del documento 67

Uso previsto

La prueba **cobas**® MPX, para uso en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección directa del ARN del grupo M del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1 (HIV-1), ARN del grupo O del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1, ARN del virus de inmunodeficiencia humano tipo 2 (HIV-2), ARN del virus de la hepatitis C (HCV) y el ADN del virus de la hepatitis B en plasma y suero humanos.

Esta prueba se ha diseñado como cribado de muestras de donantes para detectar ARN de HIV-1 grupo M, ARN de HIV-1 grupo O, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV en muestras de plasma y suero de donantes de sangre individuales, incluidos los donantes de sangre total, componentes sanguíneos y otros donantes vivos. Esta prueba también se ha concebido para el cribado de donantes de órganos y tejidos cuando las muestras se obtienen a corazón latiente del donante y en análisis de muestras de donantes cadavéricos (a corazón parado). El plasma y el suero de todos los donantes se pueden cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de plasma y suero se pueden analizar individualmente o el plasma en pooles compuestos por alícuotas de muestras individuales. En el caso de los donantes cadavéricos de órganos y tejidos (a corazón parado), las muestras solamente se pueden cribar como muestra individual.

En el caso de las muestras individuales, la detección y discriminación de los resultados se realiza simultáneamente para HIV, HCV y HBV.

La prueba **cobas**® MPX puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por HIV en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para anticuerpos del HIV y reactivos en la prueba **cobas**® MPX.

La prueba **cobas**® MPX puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por HCV en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para anticuerpos del HCV y reactivos en la prueba **cobas**® MPX.

La prueba **cobas**® MPX puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por HBV en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para el antígeno de superficie de la hepatitis B y reactivos en la prueba **cobas**® MPX.

Esta prueba no está diseñada para utilizarse como ayuda para el diagnóstico de infección por HIV, HCV o HBV.

Resumen y explicación de la prueba

Antecedentes: cribado de sangre para la detección de infecciones virales que pueden transmitirse por transfusión

En las transferencias de sangre y componentes sanguíneos, una de las mayores preocupaciones es la posible transmisión de infecciones víricas, especialmente la del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1 (HIV-1) y tipo 2 (HIV-2), el virus de la hepatitis C (HCV) y el de la hepatitis B. Estos virus se transmiten principalmente por la exposición a sangre o productos hemoderivados contaminados y por la exposición a determinados tejidos o fluidos corporales, ya sea mediante contacto sexual o por transmisión de madre infectada a recién nacido.

El HIV-1 está presente en todo el mundo, con una presencia general estimada del 1,1% (0,56% en América del Norte y 0,25% en Europa occidental).[1] Las personas infectadas con el HIV-1 pueden experimentar una enfermedad similar a una gripe breve e inicialmente aguda asociada a niveles elevados de viremia en sangre periférica a las 3-6 semanas de la infección inicial. Actualmente existen tres grupos genéticos principales del HIV-1: el grupo M (principal), el grupo N (ni M ni O) y el grupo O (outlier). El grupo M posee una prevalencia alta y existen 9 subtipos, además de varias formas recombinantes circulantes (FRC).[2-4]

El HIV-2 se aisló por primera vez en 1986 en pacientes de África occidental. El HIV-1 y el HIV-2 poseen los mismos mecanismos de transmisión y están asociados a infecciones oportunistas similares y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).[5, 6] La prevalencia del HIV-2 en algunos países africanos supera el 1 % y el HIV-2 representa un problema creciente en algunas partes de Europa e India.[7-11] Los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) recomiendan una vigilancia permanente para controlar el HIV-2 entre la población de los EE.UU.[12]

El virus de la hepatitis C está considerado como el principal agente etiológico responsable del 90 % al 95 % de los casos de hepatitis post-transfusional no A y no B.[12-15] La prevalencia del HCV varía entre un 0,5 % y un 2,0 % en Europa occidental[16] y entre un 6 % y un 40 % en Egipto.[17]

En la actualidad, dos mil millones de personas han sufrido una infección por HBV en algún momento de sus vidas. Más de 250 millones han desarrollado una infección crónica y se han convertido en portadores del virus.[18-20] Tanto el HCV como el HBV pueden provocar enfermedades crónicas del hígado y ambos virus constituyen la principal causa de cirrosis hepática y cáncer de hígado, lo que supone entre un 60 y un 80 % de los casos globales.[21]

Motivos para el uso de las pruebas NAT

Las pruebas de cribado serológico han reducido enormemente, aunque no eliminado, el riesgo de transmisión de infecciones víricas mediante transfusión de sangre y productos sanguíneos. El análisis de las donaciones de sangre total y plasma de origen en busca de HBV se iniciaron a principios de la década de 1970 con los ensayos de antígeno de superficie del HBV (HBsAg); en la década de 1980 se aplicaron también los ensayos anti-HBc. Además del cribado del HBV, las donaciones de sangre y plasma se analizan de forma rutinaria en busca de anticuerpos del HIV y el HCV mediante inmunoensayos enzimáticos (EIA).[22, 23] Existe un riesgo residual de transmisión en las donaciones de sangre realizadas durante el periodo de ventana de seroconversión, estimado en aproximadamente 19 días, 65 días y 36 días para el HIV-1, el HCV y el HBV, respectivamente.[24] Las pruebas de ácidos nucleicos víricos (ARN de HIV-1, ARN de HCV y ADN de HBV) realizadas mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) permiten una reducción sustancial de este riesgo.[25, 26] Con la introducción de la tecnología NAT, el riesgo residual actual para las transfusiones en los EE. UU. es de 1:1,5 millones para el HIV-1, 1:1,2 millones para el HCV y de 1:280.000-1:355.000 para el HBV.[27, 28] Las estimaciones son similares en Alemania, país en el que las pruebas NAT se introdujeron en 1999, y donde el riesgo residual estimado de infecciones transmitidas mediante transfusión es de 1:4,3 millones, 1:10,9 millones y 1:360.000 para el HIV-1, el HCV y el HBV respectivamente.[24] Por último, para el caso de HBV, las pruebas NAT también interceptan donantes con una infección oculta por HBV en la que pueda detectarse ADN del HBV pero el HBsAg esté ausente,[29] y, en donantes vacunados con un brote, una infección subclínica.[30-32]

Explicación de la prueba

La prueba **cobas**® MPX es una prueba multiplex cualitativa realizada en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. La prueba **cobas**® MPX permite detectar y discriminar simultáneamente con una sola prueba ARN del HIV, ARN del HCV, ADN del HBV y el control interno de una donación individual infectada o de un pool de plasma de donaciones individuales. La prueba no discrimina entre el grupo M del HIV-1, el grupo O del HIV-1 y el HIV-2.

Principios del procedimiento

La prueba **cobas**® MPX se basa en la tecnología PCR a tiempo real en un sistema totalmente automático para la preparación de muestras (extracción y purificación de ácidos nucleicos), la amplificación y la detección mediante PCR. El **cobas**® 5800 System consta de un único instrumento integrado. Los **cobas**® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza mediante el software **cobas**® 5800 o el **cobas**® 6800/8800 Systems, que asigna los

resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Si se utiliza el **cobas**® 5800 System, se recomienda usar el software **cobas**® **Synergy** para la revisión de resultados y la impresión de informes, y este es necesario para enviar los resultados a un sistema de gestión de información del laboratorio (LIMS) o a otro sistema de gestión de resultados. Si se utilizan los **cobas**® 6800/8800 Systems, los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe o bien enviarse a un sistema de gestión de información del laboratorio (LIMS) o a otro sistema de gestión de resultados.

Las muestras pueden analizarse de forma individual o, si lo desea, en pooles formados por varias muestras.

Si las pruebas se realizan en los **cobas**® 5800 Systems, es necesario utilizar el software **cobas**® **Synergy** incluso si no se realiza el pooling. Si el pooling se lleva a cabo en un paso preanalítico, puede utilizarse el software **cobas**® **Synergy** con el Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

Si las pruebas se realizan en los **cobas**® 6800/8800 Systems, se puede utilizar el instrumento **cobas**® **p** 680 o el software **cobas**® **Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet en el paso preanalítico.

Los ácidos nucleicos de la muestra y las moléculas de control interno (IC) de Armored RNA añadidas (utilizadas como control del proceso de preparación de muestras y amplificación/detección) se extraen simultáneamente. Además, la prueba utiliza cuatro controles externos: tres positivos y un control negativo. Los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra del donante se utilizan cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos víricos. Para el grupo M del HIV-1, se amplifican dos regiones distintas del genoma vírico (diana dual). Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).[33-35] La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, elimina los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, los amplicones nuevos no se eliminan porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de **cobas**® MPX contiene sondas de detección específicas para ácidos nucleicos de HIV-1 (grupos M y O), HIV-2, HCV, HBV y CI. Se incluyen las sondas de detección para cada diana del grupo M del HIV-1, junto con las sondas duales para el HCV. Cada una de las sondas de detección específicas para HIV, HCV, HBV e CI se etiqueta con uno de los cuatro marcadores fluorescentes únicos que actúan como emisores. Además, cada sonda dispone de un quinto marcador que actúa como silenciador. Los cuatro marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar simultáneamente la diana amplificada de HIV, HCV y HBV y del CI.[36, 37] Cuando no se une a la secuencia diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. Dado que los cuatro marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente las dianas amplificadas del HIV, HCV y HBV y del CI.

Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® MPX

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda en la Tabla 1 a Tabla 4.

Tabla 1 Prueba **cobas**® MPX

Prueba cobas® MPX
Almacenar a 2-8 °C
Casete para 192 pruebas (P/N 09288538190)
Casete para 480 pruebas (P/N 09040862190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas	Cantidad por kit 480 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa, glicerol EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina de *Bacillus subtilis*. Puede provocar una reacción alérgica.	22,3 ml	38 ml
Control interno (IC)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002 % de ARN Poli rA (sintético), < 0,1 % de azida sódica	21,2 ml	38 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml	38 ml
Reactivo 1 de Master Mix para MPX (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml	14,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para MPX (MPX MMX-R2)	Buffer tricina, acetato de potasio, glicerol, 18 % de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06 % de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % de dUTP, < 0,01 % de cebadores ascendente y descendente para grupo M de HIV-1, grupo O de HIV-1, HIV-2, HCV, HBV y cebadores de control interno, < 0,01 % de sondas marcadas con fluorescente para HIV, HCV y HBV, < 0,01 % de sonda de control interno marcada con fluorescente, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de polimerasa de ADN Z05D, < 0,01 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml	17,5 ml

Tabla 2 **cobas**® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 09040846190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control positivo múltiple de MPX (MPX M (+) C)	< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HIV-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HCV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001 % de ADN (plásmido) sintético de HBV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al HCV y el HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR 0,1 % de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	 **ADVERTENCIA** H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).
Control positivo para HIV-1 O de MPX (MPX O (+) C)	< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HIV-1 grupo O encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del HCV, anticuerpos del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR 0,1 % de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	 **ADVERTENCIA** H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

Tabla 2 **cobas**® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 09040846190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control positivo para HIV-2 de MPX (MPX 2 (+) C)	< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HIV-2 encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del HCV, anticuerpos del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR 0,1 % de conservante ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	 **ADVERTENCIA** H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Tabla 3 **cobas**® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 09051554190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, no reactivo según pruebas autorizadas para anticuerpos del HCV, anticuerpos del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 **ADVERTENCIA** H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Mezcla de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos **cobas® omni** para la preparación de muestras*

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxi-benzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditiotreitol***, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 **PELIGRO** H302 + H332: Nocivo en caso de ingestión o inhalación. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H411: Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección/ protección para los oídos. P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua. P304 + P340 + P310: EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. P391: Recoger los derrames. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4 hidroxi-benzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba **cobas**® MPX. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 10+Tabla 12).

** Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

*** Sustancia peligrosa.

Requisitos de almacenamiento de los reactivos

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5, la Tabla 6 y la Tabla 7.

Cuando los reactivos no están cargados en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® MPX -192	2-8 °C
cobas® MPX – 480	2-8 °C
cobas® MPX Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® **omni** Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® **omni** MGP Reagent	2-8 °C
cobas® **omni** Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® **omni** Wash Reagent	15-30 °C

Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el **cobas**® 5800 System se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del **cobas**® 5800 System.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos del **cobas**® 5800 System

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® MPX – 192	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días
cobas® MPX – 480	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días
cobas® MPX Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 36 días
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 36 días
cobas® **omni** Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable

** El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en el **cobas**® 5800 System.

Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los **cobas**® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 7 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems.

Tabla 7 Condiciones de caducidad de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® MPX – 192	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 30 series	Máx. 40 horas
cobas® MPX – 480	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 20 series	Máx. 20 horas
cobas® MPX Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable*	No aplicable	Máx. 10 horas
cobas® **omni** Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable
cobas® **omni** Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga**	No aplicable	No aplicable

* Reactivo de un solo uso.

** El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los **cobas**® 6800/8800 Systems.

Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

Tabla 8 Material y fungibles para el uso en el **cobas**® 5800 System

Material	P/N
cobas® **omni** Processing Plate 24	08413975001
cobas® **omni** Amplification Plate 24	08499853001
cobas® **omni** Liquid Waste Plate 24	08413983001
Puntas CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Puntas CORE TIPS con filtro, 300 µl	07345607001
cobas® **omni** Liquid Waste Container	07094388001
cobas® **omni** Lysis Reagent	06997538190
cobas® **omni** MGP Reagent	06997546190
cobas® **omni** Specimen Diluent	06997511190
cobas® **omni** Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos o Bolsa para residuos sólidos con complemento	07435967001 o 08030073001

Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 9 Material y fungibles para el uso en los **cobas**® 6800/8800 Systems

Material	**P/N**
cobas® **omni** Processing Plate	05534917001
cobas® **omni** Amplification Plate	05534941001
cobas® **omni** Pipette Tips	05534925001
cobas® **omni** Liquid Waste Container	07094388001
cobas® **omni** Lysis Reagent	06997538190
cobas® **omni** MGP Reagent	06997546190
cobas® **omni** Specimen Diluent	06997511190
cobas® **omni** Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos o Bolsa para residuos sólidos con complemento	07435967001 o 08030073001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el paquete de análisis **cobas**® MPX para el **cobas**® 5800 System en el **cobas**® 5800 System. El software x800 Data Manager para el **cobas**® 5800 System se suministran con el sistema. Debe instalarse el software **cobas**® **Synergy**.

Es necesario instalar el software **cobas**® 6800/8800 y el paquete de análisis **cobas**® MPX en los instrumentos. El servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema. El software **cobas**® **Synergy** debe instalarse si es necesario.

Tabla 10 Instrumentos

Equipo	**P/N**
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras para los **cobas**® 6800/8800 Systems	06301037001
Licencia electrónica del software **cobas**® **Synergy** (para el **cobas**® 5800 System)	09311246001
Opciones de pipeteo y pooling	**P/N**
cobas® **p** 680 Instrument (para los **cobas**® 6800/8800 Systems)	06570577001
Licencia electrónica de **cobas**® **Synergy** software Dongle (**cobas**® 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Consulte la Asistencia al usuario del **cobas**® 5800 System o la Asistencia al usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems para obtener información adicional. Consulte la Asistencia al usuario del instrumento **cobas**® **p** 680 o la Asistencia al usuario del software **cobas**® **Synergy** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.[38, 39] Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas**® MPX, los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, el instrumento **cobas**® **p** 680 (para los **cobas**® 6800/8800 Systems) o el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD con el software **cobas**® **Synergy**, si corresponde.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,6 % en agua destilada o desionizada o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El **cobas**® MPX Control Kit y el **cobas**® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del HCV, del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de HIV-1 (grupos M y O), ARN de HIV-2, ARN de HCV ni ADN de HBV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- No congele la sangre total.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- La alteración de la superficie de contacto entre las células y el plasma o la difusión de material generado por la centrifugación puede provocar tasas más elevadas de resultados no válidos.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Informe a la autoridad competente local y al fabricante de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.

- El **cobas**® **omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits de la prueba **cobas**® MPX, el **cobas**® **omni** MGP Reagent y el **cobas**® **omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas**® **omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits de la prueba **cobas**® MPX y los reactivos **cobas**® **omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,6 % en agua destilada o desionizada. A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas**® 5800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario del **cobas**® 5800 System para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas**® 6800/8800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems para limpiar y descontaminar correctamente las superficies de los instrumentos.

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.
Almacene todas las muestras de donantes a las temperaturas especificadas.
La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

- Se recomienda analizar las muestras de suero dentro de las 8 horas siguientes a la centrifugación a 1.600 × g durante 20 minutos o dentro de las 24 horas siguientes a la centrifugación a alta velocidad (p. ej., 2.600 × g durante 20 minutos).

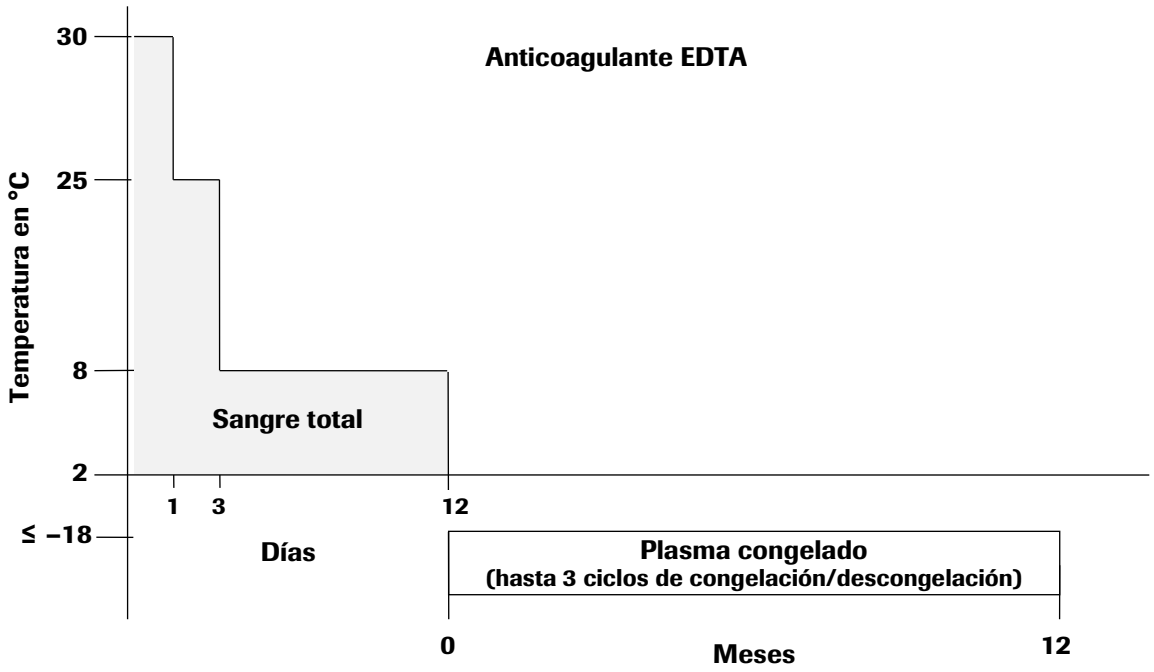
Muestras de sangre de donantes vivos

- Puede utilizarse plasma recogido en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D y citrato de sodio al 4 % y suero recogido en tubos para coágulos de suero para la prueba **cobas**® MPX. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.

- La sangre recogida en anticoagulante EDTA, tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) o tubos con gel para análisis de plasma Greiner Vacuette® K2EDTA puede someterse a procesos adicionales de centrifugación a 600 × g durante 5 minutos antes de la carga, procedimientos de pooling opcionales o repeticiones de análisis.
- La sangre recogida en anticoagulante EDTA puede almacenarse hasta 12 días en las siguientes condiciones:
    - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 12 meses a una temperatura ≤ –18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

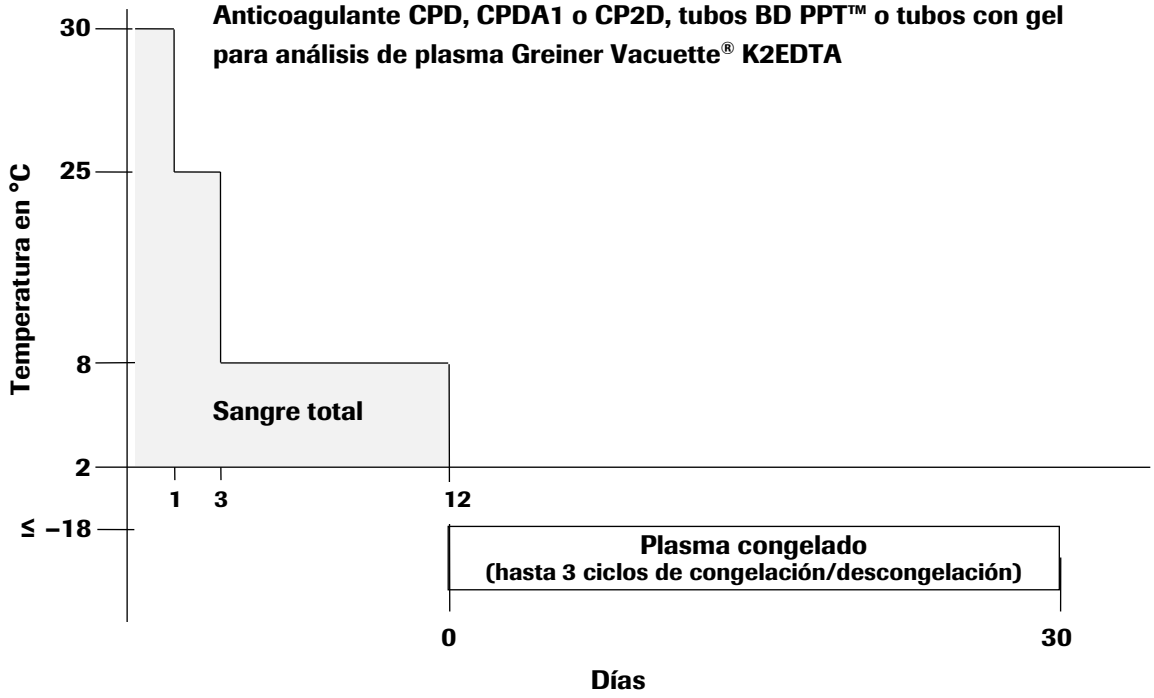
Ilustración 1 Condiciones de almacenamiento de muestras de donantes vivos recogidas en anticoagulante EDTA



- La sangre recogida en anticoagulante CPD, CPDA1 o CP2D, los tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) o los tubos con gel para análisis de plasma Greiner Vacuette® K2EDTA pueden almacenarse durante un máximo de 12 días en las condiciones siguientes:
    - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

  En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura ≤ –18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 2.

Ilustración 2 Condiciones de almacenamiento de muestras de donantes vivos



- La sangre recogida en tubos para coágulos de suero se puede almacenar hasta 7 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
    - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

  En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el suero separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura ≤ –18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación.

- El plasma obtenido en citrato de sodio al 4 % puede almacenarse hasta 30 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

  Asimismo, el plasma obtenido en anticoagulante de citrato de sodio al 4 % puede almacenarse hasta 12 meses a una temperatura de ≤ –18 °C con hasta dos ciclos de congelación/descongelación, o
- El plasma obtenido en citrato de sodio al 4 % puede almacenarse hasta 18 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

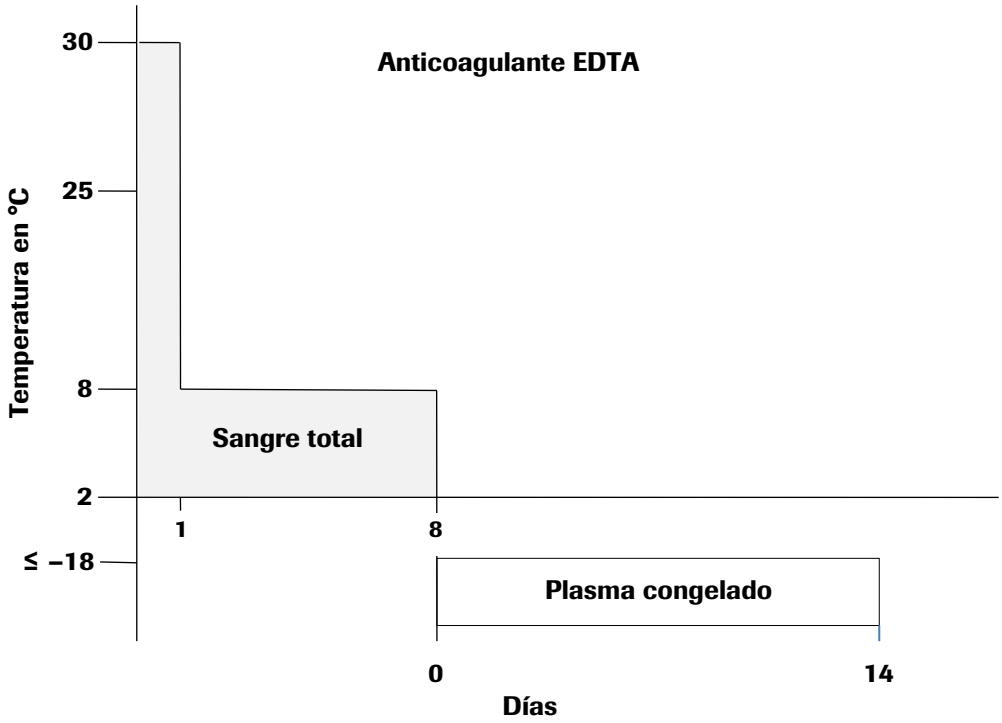
  Asimismo, el plasma obtenido en anticoagulante de citrato de sodio al 4 % puede almacenarse hasta 12 meses a una temperatura de ≤ –18 °C con hasta tres ciclos de congelación/descongelación.

Muestras de sangre cadavéricas

- Las muestras de sangre cadavéricas recogidas en tubos con anticoagulante EDTA y/o en tubos para coágulos de suero pueden utilizarse con la prueba **cobas**® MPX. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre cadavérica recogida en anticoagulante EDTA puede almacenarse hasta 8 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
    - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
    - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse a una temperatura máxima de 30 °C durante 24 de las 72 horas.

  En casos distintos a los anteriores, el plasma cadavérico conservado en EDTA separado de las células puede almacenarse hasta 14 días a una temperatura ≤ –18 °C. Consulte la Ilustración 3.

Ilustración 3 Condiciones de almacenamiento de muestras cadavéricas



- Las muestras de sangre cadavéricas en tubos para coágulos de suero se pueden almacenar hasta 5 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
    - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción. Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 24 horas a una temperatura máxima de 30 °C durante las 72 horas.
- Si las muestras de donantes vivos y/o cadavéricos se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

Instrucciones de uso

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

Tanto el instrumento **cobas**® **p** 680 como el software **cobas**® **Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD pueden utilizarse como un instrumento opcional de los **cobas**® 6800/8800 Systems para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en un pool de muestras.

El software **cobas**® **Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD se puede utilizar como un accesorio de los **cobas**® 5800 Systems para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en una muestra en pool.

Si desea obtener más información, consulte el Manual de usuario del instrumento **cobas**® **p** 680 o la Asistencia al usuario del software **cobas**® **Synergy**.

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos **cobas**® MPX, el **cobas**® MPX Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit ni ningún reactivo **cobas**® **omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario del **cobas**® 5800 System para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- Consulte la Asistencia al usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Ejecución de la prueba cobas® MPX en el cobas® 5800 System

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario del **cobas**® 5800 System. En la Ilustración 4 se resume el procedimiento. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas**® **Synergy** según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales.

Ilustración 4 Procedimiento de la prueba **cobas**® MPX en el **cobas**® 5800 System

1	Pipeteo y pooling
2	Carga de los racks de muestras en el sistema: • Cargue los racks de muestras en el sistema. • Solicite las pruebas manualmente si no hay peticiones del LIS disponibles.
3	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los miniracks de control. • Cargue las puntas de procesamiento. • Cargue las puntas de elución. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue las placas de residuos líquidos. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el casete de MGP. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
4	Inicie la serie analítica seleccionando el botón de inicio manualmente en la interfaz de usuario. Las series siguientes se iniciarán de manera automática si no se posponen manualmente.
5	Revise los resultados.
6	Retire los tubos de muestra. Limpieza del instrumento: • Vacíe los casetes de reactivo. • Vacíe los miniracks de control. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Ejecución de la prueba cobas® MPX en los cobas® 6800/8800 Systems

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems; consulte el Manual de usuario del instrumento **cobas**® **p** 680 o la Asistencia al usuario del software **cobas**® **Synergy** según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales. En la Ilustración 5 se resume el procedimiento.

Ilustración 5 Procedimiento de la prueba **cobas**® MPX en los **cobas**® 6800/8800 Systems

1	Pipeteo y pooling
2	Creación de la petición
3	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente • Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación • Carga de las partículas de vidrio magnéticas • Carga de reactivos específicos de la prueba • Carga de los casetes de control • Carga de las bandejas de puntas • Sustitución de los racks para puntas obstruidas
4	Inicie la serie analítica: • Carga de las bandejas con las muestras • Selección del botón de inicio en la interfaz
5	Revise y exporte los resultados.
6	Descarga del material fungible: • Descarga de las placas de amplificación del módulo analítico • Descargue los casetes de control vacíos. • Vacíe los residuos sólidos. • Vacíe los residuos líquidos.

Resultados

El **cobas**® 5800 o los **cobas**® 6800/8800 Systems detectan y diferencian automáticamente el ARN del HIV, el ARN del HCV y el ADN del HBV de forma simultánea para muestras y controles.

Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System

El **cobas**® 5800 System se suministrará con la configuración predeterminada de los controles (positivo y negativo) programados con cada serie, pero se puede modificar por un programa de controles menos frecuente avisando a un ingeniero técnico de Roche o poniéndose en contacto con el servicio técnico de Roche, según los procedimientos de laboratorio y la reglamentación local.

- Se procesan un control negativo [(–) C] y tres controles positivos [MPX M (+) C, MPX O (+) C y MPX 2 (+) C] cada 24 horas como mínimo o con cada nuevo lote del kit.
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el **cobas**® 5800 System como en el informe para garantizar la validez del control.
- Las muestras asociadas se consideran válidas cuando no hay avisos para ninguno de los cuatro controles.

El **cobas**® 5800 System invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos o negativos fallan.

Resultados del control en el cobas® 5800 System

Los resultados de los controles se muestran en el software **cobas**® 5800, en la aplicación de controles.

- Los controles se marcan como “Valid” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “Invalid” en la columna “Resultados de control” cuando todas o alguna de las dianas del control se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “Invalid” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si uno de los controles positivos no válido, repita el análisis de todos los controles positivos y de todas las muestras asociadas. Si el control negativo no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.

Tabla 11 Avisos de control para controles negativos y positivos procesados en el **cobas**® 5800 System

Control negativo	**Aviso**	**Resultado de control**	**Interpretación**
(-) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	**Aviso**	**Resultado de control**	**Interpretación**
MPX M (+) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX M (+) C no es válido.
MPX O (+) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX O (+) C no es válido.
MPX 2 (+) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX 2 (+) C no es válido.

Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

- Con cada serie se procesa un control negativo [(–) C] y tres controles positivos [MPX M (+) C, MPX O (+) C y MPX 2 (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas**® 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los cuatro controles.

El software **cobas**® 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

Avisos de controles en los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 12 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	**Aviso**	**Resultado**	**Interpretación**
MPX M (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX M (+) C no es válido.
MPX O (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX O (+) C no es válido.
MPX 2 (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX 2 (+) C no es válido.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

Interpretación de los resultados

Para que una serie se considere válida, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software de los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras de donantes tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivos y el control negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente cuatro parámetros: el HIV, el HCV, el HBV y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba **cobas**® MPX. Los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems muestran los resultados individuales de cada diana, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

Tabla 13 Resultados de diana para la interpretación de los resultados de diana individuales

Resultados de la diana	Interpretación
HIV Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal de la diana para el HIV y se ha detectado señal del CI.
HIV Reactive	Se ha detectado señal de la diana para el HIV y la señal del CI puede detectarse o no.
HCV Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el HCV y se ha detectado señal del IC.
HCV Reactive	Se ha detectado señal diana para el HCV y la señal del IC puede detectarse o no.
HBV Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el HBV y se ha detectado señal del IC.
HBV Reactive	Se ha detectado señal diana para el HBV y la señal del IC puede detectarse o no.
Invalid	No se ha detectado señal de la diana ni del control interno.

Si utiliza el software **cobas**® **Synergy**, la revisión del cálculo del resultado final debería realizarse mediante el software del **cobas**® **Synergy**.

Información adicional para la interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System

Los resultados de las muestras se muestran en el **cobas**® 5800 System. Se recomienda revisar los resultados en el software **cobas**® **Synergy**.

- Las muestras asociadas a una serie de control válida (según la definición de la configuración de control del sistema) se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control”. Las muestras asociadas a una serie de control errónea se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados de control”.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
    - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
    - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores en la columna “Resultados” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 13 anterior.
    - El **cobas**® 5800 System muestra los resultados individuales de cada diana. El resultado general solo se muestra en la vista de resultado del software **cobas**® **Synergy**.
    - Para obtener información detallada sobre los resultados de las muestras y los avisos, consulte la Asistencia al usuario del **cobas**® 5800 System.

Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyo resultado final no es válido para una de las dianas, independientemente de los resultados finales del resto de las dianas.

Una centrifugación adicional a 600 × g durante 5 minutos puede ayudar a reducir la repetición de resultados no válidos de sangre recogida en anticoagulante EDTA, tubos para la preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) o tubos con gel para análisis de plasma Greiner Vacuette® K2EDTA.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® MPX se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® MPX Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, el **cobas**® **omni** MGP Reagent, el **cobas**® **omni** Lysis Reagent, el **cobas**® **omni** Specimen Diluent y el **cobas**® **omni** Wash Reagent en el **cobas**® 5800 y los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- No utilice plasma heparinizado con esta prueba porque se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR.
- La detección de ARN del HIV-1 grupo M, ARN del HIV-1 grupo O, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver influida por la recogida, el almacenamiento y la manipulación de las muestras, circunstancias del paciente (tales como edad, presencia de síntomas, etc.) y/o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**® MPX pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del virus.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

La equivalencia entre el **cobas**® 5800 System y los **cobas**® 6800/8800 Systems se demostró a partir de estudios de equivalencia.

Los resultados incluidos en las Instrucciones de uso se basa en el rendimiento equivalente entre todos los sistemas.

Evaluación no clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems

Características clave de rendimiento

Muestras de donantes vivos

Límite de detección (LoD)

Estándares internacionales de la OMS/Estándares primarios de Roche

Los límites de detección (LoD) de la prueba **cobas**® MPX para el ARN del HIV-1 grupo M, el ARN del HIV-1 grupo O, el ARN del HIV-2, el ARN del HCV y el ADN del HBV se han determinado a partir de los siguientes estándares:

- Tercer estándar internacional de la OMS para el ARN del HIV-1 grupo M (código NIBSC 10/152)
- Estándar internacional de la OMS para el ARN del HIV-2 (código NIBSC 08/150)[40]
- Estándares primarios de Roche para ARN del HIV-1 grupo O
- Segundo estándar internacional de la OMS para el ARN del HCV (código NIBSC 96/798)
- Tercer estándar internacional de la OMS para el ADN del HBV (NIBSC 10/264)

Actualmente no hay ningún estándar internacional disponible para el ARN de HIV-1 grupo O. El estándar de Roche para el ARN de HIV-1 grupo O puede encontrarse en el lote 01 del panel de referencia 1 del ARN para el subtipo HIV-1 de CBER. Los estándares primarios de Roche para el ARN del HIV-1 grupo O son cultivos de virus conocidos comercializados, P/N 2420 (n.º de de catálogo 500493, SeraCare Life Sciences).

Para los estándares internacionales de la OMS para HIV-1 grupo M, HCV y HBV, HIV-2 y los estándares primarios de Roche para HIV-1 grupo O, se prepararon 3 series de dilución independientes con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HBV y HCV) para cada estándar vírico coformulado de los miembros HIV-1 grupo M, HCV y HBV y de los miembros formulados individualmente HIV-1 grupo O y HIV-2. Cada serie de dilución se analizó con 3 lotes distintos de kits de la prueba **cobas**® MPX, con unas 63 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 189 réplicas por concentración. Para el estándar internacional de la OMS para el HIV-2, se analizaron 33 réplicas por lote de 3 diluciones independientes y 3 lotes de reactivos, lo que constituye un total de 99 réplicas por concentración. Para estimar el límite de detección (LoD) de cada virus se utilizó el análisis PROBIT 95 % (Tabla 14) y PROBIT 50 % (Tabla 15) con los datos combinados de series de dilución y lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 %. En la Tabla 16 a la Tabla 20 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD para cada virus.

Tabla 14 Resultados del análisis PROBIT 95 % con datos del LoD obtenidos para los estándares víricos en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Analito	Unidades de medición	LoD	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
Plasma conservado en EDTA	HIV-1 grupo M	UI/ml	25,7	21,1	32,8
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	8,2	7,0	10,0
	HIV-2	UI/ml	4,0	3,3	5,2
	HCV	UI/ml	7,0	5,9	8,6
	HBV	UI/ml	1,4	1,2	1,7
Suero	HIV-1 grupo M	UI/ml	23,7	20,0	29,1
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	12,2	10,3	14,9
	HIV-2	UI/ml	4,4	3,5	5,8
	HCV	UI/ml	8,1	6,8	10,1
	HBV	UI/ml	1,3	1,1	1,5

Tabla 15 Resultados del análisis PROBIT 50 % con datos del LoD obtenidos para los estándares víricos en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Analito	Unidades de medición	LoD	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
Plasma conservado en EDTA	HIV-1 grupo M	UI/ml	3,8	3,4	4,3
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	1,7	1,5	1,9
	HIV-2	UI/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	UI/ml	1,3	1,1	1,4
	HBV	UI/ml	0,3	0,3	0,3
Suero	HIV-1 grupo M	UI/ml	4,6	4,1	5,1
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	2,5	2,2	2,7
	HIV-2	UI/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	UI/ml	1,4	1,3	1,6
	HBV	UI/ml	0,3	0,3	0,3

Tabla 16 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-1 grupo M en plasma conservado en EDTA y suero

Matrices	Concentración de ARN de HIV-1 grupo M (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
Plasma conservado en EDTA	30	186	188	98,9 %	96,7 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	124	189	65,6 %	59,5 %
	4,5	96	189	50,8 %	44,6 %
	1,5	50	189	26,5 %	21,2 %
Suero	30	186	189	98,4 %	95,9 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	123	189	65,1 %	59,0 %
	4,5	85	189	45,0 %	38,8 %
	1,5	31	189	16,4 %	12,1 %

Tabla 17 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-1 grupo O en plasma conservado en EDTA y suero

Matrices	Concentración de ARN de HIV-1 grupo O (copias/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
Plasma conservado en EDTA	18	187	187	100,0 %	98,4 %
	9	181	187	96,8 %	93,8 %
	4,5	162	189	85,7 %	80,8 %
	2,7	117	189	61,9 %	55,7 %
	0,9	57	189	30,2 %	24,7 %
Suero	18	186	187	99,5 %	97,5 %
	9	173	188	92,0 %	88,0 %
	4,5	142	189	75,1 %	69,4 %
	2,7	79	189	41,8 %	35,8 %
	0,9	39	189	20,6 %	15,9 %

Tabla 18 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-2 en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN del HIV-2 (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
Plasma conservado en EDTA	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	80	98	81,6 %	74,0 %
	1,5	71	99	71,7 %	63,3 %
	0,5	26	99	26,3 %	19,1 %
Suero	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	81	99	81,8 %	74,2 %
	1,5	63	98	64,3 %	55,6 %
	0,5	28	98	28,6 %	21,1 %

Tabla 19 Resumen de las tasas de reactividad para HCV en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN del HCV (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
Plasma conservado en EDTA	12	187	188	99,5 %	97,5 %
	6	178	189	94,2 %	90,6 %
	3	148	189	78,3 %	72,8 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	50	189	26,5 %	21,2 %
Suero	12	186	189	98,4 %	95,9 %
	6	173	189	91,5 %	87,4 %
	3	139	189	73,5 %	67,7 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	41	189	21,7 %	16,9 %

Tabla 20 Resumen de las tasas de reactividad para el HBV en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ADN del HBV (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
Plasma conservado en EDTA	3,40	188	188	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	165	189	87,3 %	82,6 %
	0,51	126	189	66,7 %	60,6 %
	0,17	58	189	30,7 %	25,2 %
Suero	3,40	189	189	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	166	189	87,8 %	83,2 %
	0,51	140	189	74,1 %	68,3 %
	0,17	52	189	27,5 %	22,2 %

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® MPX en los **cobas**® 6800/8800 Systems se ha determinado a partir de los estándares siguientes:

- Estándares secundarios de Roche para el HIV-1 grupo M, el HCV y el HBV
- Estándares primarios de Roche para HIV-1 grupo O y el HIV-2

Este estudio se basó en el análisis de 3 paneles de miembros coformulados del HIV-1 grupo M, el HCV y el HBV, y miembros formulados individualmente del HIV-1 grupo O y el HIV-2 en concentraciones de aproximadamente 0,5 ×, 1 × y 2 × el LoD de la prueba **cobas**® MPX para cada virus. Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**® MPX
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas**® 8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 63 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza bilaterales del 95 % de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de HIV-1 grupo M, HIV-1 grupo O, HIV-2, HCV y HBV analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas**® 8800 Systems distintos. La prueba **cobas**® MPX ofrece reproducibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes equipos. En la Tabla 21 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

Tabla 21 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de reactivos de la prueba **cobas**® MPX

Analito	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/ válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
HIV-1 grupo M	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	85,7 % (54/63)	74,6 %	93,3 %
		2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
HIV-1 grupo O	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 × LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
HIV-2	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	1 × LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	87,3 % (55/63)	76,5 %	94,4 %
	0,5 × LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	71,4 % (45/63)	58,7 %	82,1 %
		3	73,0 % (46/63)	60,3 %	83,4 %

Analito	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/ válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
HCV	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
HBV	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 × LoD	1	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %

Verificación del genotipo

El rendimiento de la prueba **cobas**® MPX para la detección de los subtipos del HIV-1 grupo M (A-H, J, K, BF, BG) y las formas recombinantes circulantes (CRF01_AE y CRF02_AG), el HIV-1 grupo O, el HIV-1 grupo N y los subtipos del HIV-2 (A y B), los genotipos del HCV (1-6) y los genotipos del HBV (A-H y mutación pre-core) se ha determinado mediante el análisis de muestras clínicas exclusivas y/o cultivos aislados de cada subtipo o genotipo que se especifican de la Tabla 22 a la Tabla 26.

HIV-1 grupo M

Se cuantificaron un total de 115 muestras clínicas exclusivas HIV-1 grupo M con subtipo conocido HIV-1 para determinar su concentración de HIV-1 mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0. Las 115 muestras se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV) añadido a una concentración de 5 × LoD de la prueba **cobas**® MPX. Del total de muestras, 102 se analizaron también sin diluir. Las 115 muestras clínicas con subtipos conocidos se detectaron sin diluir y/o con una concentración de 5 × LoD (Tabla 22).

Tabla 22 Muestras clínicas de HIV-1 grupo M

Subtipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 × LoD
A	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF01_AE	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF02_AG	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
B	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
D	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
G	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
H	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
BF	No analizado*	100 % (3/3)
BG	No analizado*	100 % (4/4)
J	No analizado*	100 % (2/2)
K	No analizado*	100 % (4/4)

* Volumen insuficiente para el análisis sin dilución

HIV-1 grupo O y HIV-1 grupo N

Se analizaron un total de 7 aislados en cultivo del HIV-1 grupo O y 2 del HIV-1 grupo N tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV). Para los aislados del HIV-1 grupo O, se analizaron un total de 28 réplicas en 7 aislados con 4 réplicas de cada dilución. Para los aislados del HIV-1 grupo N se analizaron dos aislados. Se analizaron un total de 4 réplicas para un aislado con una dilución de 1:1,00E+02 a 1:1,00E+03 y 1 réplica para el segundo aislado con una dilución de 1:1,00E+04. Se detectaron aislados en cultivo del HIV-1 grupo O en diluciones de hasta 1:1,00E+07, mientras que los aislados en cultivo del grupo N se detectaron en diluciones de hasta 1:1,00E+04 (Tabla 23).

Tabla 23 Aislados en cultivo del HIV-1 grupo O y el HIV-1 grupo N

Dilución de muestras	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	
	HIV-1 grupo O	HIV-1 grupo N
1:1,00E+02	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E+03	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E+04	89,3 % (25/28)	20 % (1/5)
1:1,00E+05	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E+06	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E+07	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)

HIV-2

Se analizaron un total de 5 aislados en cultivo del HIV-2 subtipo A (4) y B (1) tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV). Para el subtipo A, se analizaron un total de 16 réplicas en 4 aislados para cada dilución. Para un aislado del subtipo B, se analizaron un total de 4 réplicas para cada dilución. También se analizaron un total de 11 muestras clínicas del HIV-2 subtipo A (5) y B (6) tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus. Para el subtipo A, se analizaron un total de 20 réplicas en 5 muestras clínicas y, para el subtipo B, un total de 24 réplicas en 6 muestras clínicas con 4 réplicas para cada dilución. La prueba **cobas**® MPX detectó todos los aislados en cultivo. La prueba **cobas**® MPX detectó muestras clínicas en diluciones de hasta 1:1,00E+03 para los subtipos A y B. Los resultados generales se resumen en la Tabla 24.

Tabla 24 Muestras clínicas y aislados en cultivo del HIV-2

Dilución de muestras	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)			
	Aislado en cultivo		Muestra clínica	
	Subtipo A	Subtipo B	Subtipo A	Subtipo B
1:1,00E+02	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	100,0 % (20/20)	100,0 % (24/24)
1:1,00E+03	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	65,0 % (13/20)	50,0 % (12/24)
1:1,00E+04	100,0 % (15/15)	100,0 % (4/4)	25,0 % (5/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+05	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	5/0% (1/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+06	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+07	81,2 % (13/16)	0 % (0/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)

HCV

Se cuantificaron un total de 96 muestras clínicas exclusivas HCV con genotipo conocido del HCV para determinar su concentración de HCV mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0. Las 96 muestras clínicas del HCV con genotipos conocidos se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV) añadido a una concentración de 5 × LoD de la prueba **cobas**® MPX. De ellas, 95 muestras también se analizaron sin diluir. Todas las muestras se analizaron en una sola réplica. Las 96 muestras clínicas positivas para el HCV se detectaron sin diluir y/o diluidas, tal como se resume en la Tabla 25.

Tabla 25 Muestras clínicas del HCV

Genotipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 × LoD
1a	100,0 % (9/9)	100,0 % (9/9)
1b	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
1	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
2b	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
2	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
3a	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
3	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
4	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
5a	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
5	100,0 % (2/2)	100,0 % (2/2)
6	100,0 % (10/10)	100,0 % (11/11)

HBV

Se cuantificaron un total de 94 muestras clínicas exclusivas del HBV con genotipo conocido del HBV y mutaciones pre-core para determinar su concentración de HBV mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV. Las 94 muestras clínicas del HBV con genotipos conocidos se analizaron sin diluir y/o diluidas con plasma normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV) añadido a una concentración de 5 × LoD de la prueba **cobas**® MPX. Todas las muestras se analizaron con una sola réplica. Las 94 muestras clínicas positivas para el HBV se detectaron sin diluir y/o diluidas, tal como se resume en la Tabla 26.

Tabla 26 Muestras clínicas del HBV

Genotipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 × LoD
A	100,0 % (15/15)	100,0 % (15/15)
B	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (10/10)	100,0 % (9/9)
D	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
E	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
G	No analizado*	100 % (1/1)
H	100,0 % (8/8)	100,0 % (8/8)
Mutación prenuclear	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)

* Volumen insuficiente para el análisis sin dilución

Paneles de seroconversión

El rendimiento de la prueba **cobas**® MPX se evaluó mediante paneles de seroconversión comercializados para HIV-1 grupo M, HCV y HBV. Se compararon los resultados de la prueba cobas® MPX con los resultados para los mismos paneles analizados con la prueba **cobas**® TaqScreen MPX autorizada por la FDA en el sistema **cobas**® **s** 201. También se compararon los resultados de cada diana obtenidos con la prueba **cobas**® MPX y con las pruebas serológicas con certificación CE-IVD y aprobadas por la FDA.

Paneles de seroconversión para HIV-1 grupo M

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis de pooles con las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® MPX con los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® TaqScreen MPX y con los resultados de las pruebas serológicas del HIV con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 27 se muestran los resultados de rendimiento generales.

Tabla 27 Rendimiento de la prueba **cobas**® MPX en los paneles de seroconversión del HIV

Paneles de seroconversión del HIV	Días previos a la detección de anticuerpos/antígenos del HIV o ARN del HIV								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: Sin diluir			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: Sin diluir			Prueba cobas® TaqScreen MPX: sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas® MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Mínimo	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Medio	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Máximo	15	15	15	15	15	9	5	0	2

Paneles de seroconversión del HCV

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis de pooles con las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® MPX con los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® TaqScreen MPX y con los resultados de las pruebas serológicas del HCV con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 28 se muestran los resultados de rendimiento generales.

Tabla 28 Rendimiento de la prueba **cobas**® MPX en los paneles de seroconversión del HCV

Paneles de seroconversión del HCV	Días previos a la detección de anticuerpos/antígenos del HCV o ARN del HCV								
	Sistema de pruebas ORTHO HCV versión 3.0 ELISA: sin diluir			Abbott PRISM HCV: sin diluir			Prueba cobas® TaqScreen MPX: sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas® MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Mínimo	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Media con exclusiones*	34	34	34	34	34	34	-3	0	0
Máximo	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Los paneles con resultados reactivos repetidos con la prueba **cobas**® MPX ya en la primera extracción de sangre se excluyeron del resumen de cálculos para el número mínimo, medio y máximo de días previos a la detección de anticuerpos del HCV.

** Intervalo de 24 días entre extracciones.

Paneles de seroconversión del HBV

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis de pooles con las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® MPX con los resultados obtenidos en la prueba **cobas**® TaqScreen MPX y con los resultados de las pruebas serológicas del HBV con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 29 se muestran los resultados de rendimiento generales.

Tabla 29 Rendimiento de la prueba **cobas**® MPX en los paneles de seroconversión del HBV

Paneles de seroconversión del HBV	Días previos a la detección de HBsAg o ADN del HBV								
	Sistema de pruebas ORTHO HBsAg ELISA 3: sin diluir			Abbott PRISM HBsAg: sin diluir			Prueba cobas® TaqScreen MPX: sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas® MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Mínimo	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Medio	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Máximo	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Las concentraciones bajas de ADN de HBV detectadas en los miembros del panel diluidos se detectaron más tarde con la prueba **cobas**® MPX que con la prueba serológica; 0,6 UI/ml en el panel 2 con una dilución de 1:96, 2,0 UI/ml en el panel 4 con una dilución de 1:96 (más un resultado serológico anormalmente temprano pero con un índice S/Co bajo), no detectadas en el panel 8 con una dilución de 1:6, y 0,5 UI/ml en el panel 8 con una dilución de 1:96 en la obtención donde se realiza una conversión NAT con la prueba **cobas**® MPX utilizando otras técnicas de cuantificación NAT.

Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba **cobas**® MPX mediante la reactividad cruzada con 25 microorganismos a una concentración de 10^6 partículas, copias o UFP/ml, incluyendo 18 aislados víricos, 6 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 30). Los microorganismos se añadieron a plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (HIV, HCV y HBV) y se analizaron con y sin virus del HIV-1 grupo M, HCV, HBV (coformulado), HIV-1 grupo O y HIV-2 añadido a una concentración de aproximadamente 3 × LoD de la prueba **cobas**® MPX para cada virus. Los microorganismos analizados no interfieren con la prueba **cobas**® MPX.

Tabla 30 Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Virus	Flavivirus	Bacterias	Levadura
Adenovirus 5	Virus del Nilo Occidental	*Escherichia coli*	*Candida albicans*
Citomegalovirus	Virus del dengue tipo 1	*Propionibacterium acnes*	
Virus de Epstein-Barr	Virus Usutu	*Staphylococcus aureus*	
Virus del herpes simple tipo 1		*Staphylococcus epidermidis*	
Virus del herpes simple tipo 2		*Streptococcus viridans*	
Virus de la hepatitis A		*Staphylococcus haemolyticus*	
Virus de la hepatitis E			
Virus de la hepatitis G			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo I			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo II			
Virus del herpes humano tipo 6			
Virus de la gripe A			
Parvovirus B19			
Virus Chikungunya			
Virus de la varicela zóster			

Se analizaron las muestras de plasma de cada uno de los estadios de la enfermedad (Tabla 31) con y sin HIV-1 grupo M, HCV, HBV (coformulado), HIV-1 grupo O y HIV-2 añadidos a una concentración de aproximadamente 3 × LoD de la prueba **cobas**® MPX para cada virus. Estos estadios de la enfermedad no interfieren con la prueba **cobas**® MPX.

Tabla 31 Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la especificidad analítica

Estadio de la enfermedad		
Adenovirus tipo 5	Virus del herpes simple tipo 1	Virus linfotrópico de células T humanas tipo I
Citomegalovirus	Virus del herpes simple tipo 2	Virus linfotrópico de células T humanas tipo II
Virus del dengue	Virus de la hepatitis A	Parvovirus B19
Virus de Epstein-Barr	Virus de la hepatitis E	Virus del Nilo Occidental

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron las muestras de plasma con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (hasta 33,2 g/l), hemoglobina (hasta 2 g/l), bilirrubina no conjugada (hasta 0,236 g/l), albúmina (hasta 60 g/l) o ADN humano (hasta 0,002 g/l) con y sin HIV-1 grupo M, HCV, HBV (coformulado), HIV-1 grupo O y HIV-2 añadidos a una concentración de 3 × LoD de la prueba **cobas**® MPX. Las muestras que contienen estas sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas**® MPX.

Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de plasma humano normal conservado en EDTA y negativo para el virus (HIV, HCV y HBV) con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 32) con y sin HIV-1 grupo M, HCV, HBV (coformulado), HIV-1 grupo O y HIV-2 añadidos a una concentración de 3 × LoD de la prueba **cobas**® MPX para cada virus. Estas sustancias exógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas**® MPX.

Tabla 32 Muestras clínicas analizadas con fármacos

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1.324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3.620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atorvastatina	600 µg eq/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2.425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxeno	2.170 µmol/l
Paroxetina	3,04 µmol/l
Fenilefrina HCL	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

Correlación

Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® MPX comparación con la prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0

Se comparó el rendimiento de la prueba **cobas**® MPX con el de la prueba **cobas**® TaqScreen MPX, v2.0, mediante 100 muestras individuales de plasma seropositivas para cada conjunto de HIV-1 grupo M, HCV y HBV, analizadas sin diluir y con una dilución de 1:6. Para HIV-2, se analizaron 48 muestras seropositivas sin diluir y 99 muestras con una dilución de 1:6; para HIV-1 grupo O, se analizaron 13 muestras seropositivas con una dilución de 1:6. También se analizaron 103 muestras de plasma seronegativas sin diluir con ambos métodos.

Las muestras seronegativas mostraron una especificidad del 100% al generar 103 de 103 resultados no reactivos con ambos métodos.

En el caso de las muestras positivas para HIV-1 grupo M, HIV-1 grupo O, HIV-2, HCV y HBV, ambos métodos generaron resultados concordantes con la prueba McNemars, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX, v2.0 es equivalente (Tabla 33 y Tabla 34).

Tabla 33 Correlación de muestras seropositivas (sin diluir)

Métodos		**Resultados para dianas víricas individuales**			
cobas® TaqScreen MPX, v2.0	**cobas® MPX**	**HIV-1 grupo M**	**HBV**	**HCV**	**HIV-2**
No reactivo	No reactivo	0	0	0	4
Reactivo	No reactivo	0	0	0	4*
No reactivo	Reactivo	0	0	0	7
Reactivo	Reactivo	100	100	100	33
Total		100	100	100	48
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Cuatro muestras discordantes no reactivas con la prueba **cobas**® MPX analizadas sin diluir generaron títulos inferiores al límite de cuantificación del ensayo de cuantificación mediante PCR para HIV-2 (< 100 copias/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard) y resultaron no reactivas en ambos ensayos con una dilución de 1:6.

Tabla 34 Correlación de muestras seropositivas (dilución de 1:6)

Métodos		Resultados para dianas víricas individuales				
cobas® TaqScreen MPX, v2.0	**cobas® MPX**	**HIV-1 M**	**HBV**	**HCV**	**HIV-2**	**HIV-1 O**
No reactivo	No reactivo	0	0	0	39	0
Reactivo	No reactivo	0	0	0	6*	0
No reactivo	Reactivo	0	0	0	8	0
Reactivo	Reactivo	100	100	100	46	13
Total		100	100	100	99	13
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, α = 0,05)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Seis muestras discordantes generaron resultados no reactivos con la prueba **cobas**® MPX. Tres de las seis muestras discordantes no reactivas con la prueba **cobas**® MPX con una dilución de 1:6 se situaron por debajo del límite de cuantificación (< 100 copias/ml) para el ensayo de cuantificación mediante PCR para HIV-2 (Hopital Bichat-Claude Bernard). Las 3 muestras restantes también presentaron títulos inferiores (27,7 UI/ml, por debajo del nivel de cuantificación de la prueba LDT del ARN del HIV-2 y 150 copias/ml para el ensayo de cuantificación mediante PCR para HIV-2) y las 3 resultaron reactivas en ambos ensayos cuando se analizaron sin diluir.

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba **cobas**® MPX se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA a las que se añadió HIV-1 grupo M, HCV, HBV (coformulado), HIV-1 grupo O y HIV-2 hasta conseguir un total de 300 réplicas. Estas muestras se analizaron con una concentración de la diana de aproximadamente 3 × LoD y se ejecutaron en pooles de 1 (sin diluir). El estudio se realizó con el **cobas**® 8800 System y el instrumento **cobas**® **p** 680 (pipeteo y pooling).

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas para cada diana, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 1,22 % para el límite superior [0 %: 1,22 %].

Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación por arrastre de la prueba **cobas**® MPX se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra de plasma humano normal conservado en EDTA negativa al virus (HIV, HCV y HBV) y de 220 réplicas de una muestra de HBV con un título alto de 1,00E+08 UI/ml. El estudio se realizó mediante el **cobas**® 8800 System. En total, se realizaron 5 series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

Las 240 réplicas de la muestra negativa resultaron no reactivas, por lo que la tasa de contaminación cruzada es del 0 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 1,53 % para el límite superior [0 %: 1,53 %].

Muestras cadavéricas

Sensibilidad

La sensibilidad clínica de la prueba **cobas**® MPX para el ARN del HIV-1 grupo M, el ARN del HIV-1 grupo O, el ARN del HIV-2, el ARN del HCV y el ADN del HBV se evaluó mediante el análisis de un total de 60 muestras cadavéricas individuales negativas para el virus. De ellas, 35 muestras individuales se clasificaron como moderadamente hemolizadas (de color paja a rosa) y 25 muestras individuales se clasificaron como altamente hemolizadas (de color rojo a marrón). En total, se analizaron un total de 60 muestras individuales de donantes vivos negativas para el virus. Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos se dividieron de manera uniforme en 3 lotes de reactivos y 5 grupos de adición de muestras clínicas (para HIV-1 M, HCV y HBV) con 12 muestras por grupo. A cada muestra de donante vivo y cadavérico se le añadió una coformulación de tres muestras clínicas únicas (HIV-1 grupo M, HCV y HBV) o los estándares primarios de Roche (HIV-1 grupo O y HIV-2 formulados individualmente) a aproximadamente 5 × LoD de los tipos de muestras respectivos. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas**® **omni** Specimen Diluent en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas.

Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos presentaron una tasa de reactividad del 100 % (intervalo de confianza del 95 %: 94,0-100 %). La sensibilidad clínica observada en las muestras cadavéricas fue equivalente a la sensibilidad observada en las muestras de donantes vivos, según el Test exacto de Fisher, tal como se resume en la Tabla 35.

Tabla 35 Resumen de la tasa de reactividad en muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma conservado en EDTA

Analito	**Muestra cadavérica**	**Muestra de donante vivo**
	% de reactividad (muestras reactivas/muestras analizadas)	**% de reactividad (muestras reactivas/muestras analizadas)**
HIV-1 grupo M	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-1 grupo O	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-2	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HCV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HBV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
Test exacto de Fisher, valor p (α = 0,05)	Sin diferencias significativas en las tasas de reactividad (p = 1,000)	

Especificidad

Se evaluó la especificidad de la prueba **cobas**® MPX en muestras de plasma y suero cadavérico conservadas en EDTA y se comparó con la especificidad de las muestras de donantes vivos mediante el análisis de réplicas únicas de 60 muestras de plasma cadavérico individuales conservadas en EDTA, de las cuales 37 muestras de donantes se clasificaron como moderadamente hemolizadas (de color paja a rosa) y 23 como altamente hemolizadas (de color rojo a marrón); 61 muestras de suero cadavérico individuales, de las cuales 42 muestras se clasificaron como moderadamente hemolizadas y 19 como altamente hemolizadas; 60 muestras de plasma individuales de donantes vivos seronegativos y 60 muestras de suero individuales. El estudio se llevó a cabo con 3 lotes de reactivos **cobas**® MPX independientes. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas**® **omni** Specimen Diluent en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas. Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma y suero conservado en EDTA obtuvieron resultados no reactivos para una especificidad del 100 %. La especificidad observada para muestras cadavéricas fue equivalente a la especificidad observada en las muestras de donantes vivos, según el Test exacto de Fisher ($\alpha = 0,05$), tal como se resume en la Tabla 36.

Tabla 36 Resumen de la especificidad en muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma conservado en EDTA y suero

Matrices	Tipo de muestra	Muestras no reactivas	Muestras analizadas	% de no reactividad	Intervalo de confianza bilateral del 95 %
Plasma conservado en EDTA	Donante cadavérico	60	60	100 %	94,0-100 %
	Donante vivo	60	60	100 %	94,0-100 %
Suero	Donante cadavérico	61	61	100 %	94,1-100 %
	Donante vivo	60	60	100 %	94,0-100 %
Resultados globales con el Test exacto de Fisher ($\alpha = 0,05$)		La especificidad de las muestras cadavéricas y las muestras de donantes vivos es equivalente: Test exacto de Fisher, p = 1,000			

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® MPX en los **cobas**® 6800/8800 Systems se determinó a partir de 20 muestras cadavéricas (moderada y altamente hemolizadas) a las que se añadieron muestras clínicas de HIV-1 M, HBV y HCV, y los estándares primarios de Roche para el ARN del HIV-1 grupo O y el ARN del HIV-2 a aproximadamente 5 × LoD de la prueba **cobas**® MPX. Los resultados se compararon con la reproducibilidad obtenida con 20 muestras de donantes vivos a las que se añadieron los estándares primarios y secundarios de Roche a aproximadamente 5 × LoD de la prueba **cobas**® MPX.

Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes variables:

- Variabilidad entre días durante 6 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**® MPX

Se analizó una réplica con cada uno de los 3 lotes de reactivos durante 6 días para un total de 18 réplicas por muestra de donante vivo y cadavérico. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas**® **omni** Specimen Diluent en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron comparando las tasas de reactividad de las muestras de donantes vivos y cadavéricos (intervalos de confianza bilaterales del 95 %) en todos los componentes variables. Se calculó el valor p exacto de Fisher

para calibrar la importancia estadística de la diferencia entre proporciones de tasas de reacción observadas con muestras de donantes cadavéricos y vivos. No se observaron diferencias significativas.

La prueba **cobas**® MPX ofrece reproducibilidad durante varios días y en varios lotes de reactivos para muestras de donantes vivos y cadavéricos. En la Tabla 37 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

Tabla 37 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de los reactivos de la prueba **cobas**® MPX para muestras de donantes vivos y cadavéricos

Analito	Lote de reactivos	Tipo de muestra	% de reactividad (réplicas reactivas/ válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %	Diferencias significativas con el Test exacto de Fisher (α = 0,05)
HIV-1 grupo M	1	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Cadavérico	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HIV-1 grupo O	1	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Cadavérico	100,0 % (117/117)	96,9 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Cadavérico	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HIV-2	1	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Cadavérico	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Cadavérico	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HCV	1	Cadavérico	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Cadavérico	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Cadavérico	97,5 % (115/118)	92,7 %	99,5 %	Valor p = 0,1203
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	

Analito	Lote de reactivos	Tipo de muestra	% de reactividad (réplicas reactivas/ válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %	Diferencias significativas con el Test exacto de Fisher (α = 0,05)
HBV	1	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Cadavérico	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Cadavérico	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	99,2 % (119/120)	95,4 %	100,0 %	

Evaluación clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® MPX para su uso en los **cobas**® 6800/8800 Systems se determinó mediante el análisis de los miembros del panel que contenían HIV-1 del grupo M y grupo O, HIV-2, HCV, y/o HBV con tres concentraciones distintas de cada virus por lote, centro/instrumento, día y serie.

Los usuarios de cada centro con la prueba **cobas**® MPX llevaron a cabo cinco días de análisis con tres lotes de reactivos de **cobas**® MPX para obtener dos series analíticas válidas por día.

En la Tabla 38 se muestra el porcentaje de concordancia por centro/equipo, lote, día y serie a partir de los resultados de prueba válidos para los miembros del panel positivos. Este estudio demostró que la prueba **cobas**® MPX para uso en los **cobas**® 6800/8800 Systems muestra un rendimiento reproducible entre las variables analizadas (lote, centro/equipo, día y serie) y para los cinco analitos analizados.

Tabla 38 Resultados de la prueba resumidos por centro/equipo, lote, día y serie (miembros del panel positivos)

		Centro/Instrumento		Lote		Día		Serie	
Diana vírica	**Concentración vírica**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**
HIV-1 grupo M	~0,5 × LoD	1	81,7 % (49/60)	1	81,7 % (49/60)	1	91,7 % (33/36)	1	84,3 % (75/89)
		2	84,7 % (50/59)	2	88,3 % (53/60)	2	77,1 % (27/35)	2	81,1 % (73/90)
		3	81,7 % (49/60)	3	78,0 % (46/59)	3	83,3 % (30/36)		
						4	83,3 % (30/36)		
						5	77,8 % (28/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	97,2 % (35/36)	2	97,8 % (88/90)
		3	96,7 % (58/60)	3	96,7 % (58/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

		Centro/Instrumento		Lote		Día		Serie	
Diana vírica	**Concentración vírica**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**
HIV-1 grupo O	~0,5 × LoD	1	78,3 % (47/60)	1	83,3 % (50/60)	1	72,2 % (26/36)	1	73,3 % (66/90)
		2	76,7 % (46/60)	2	78,3 % (47/60)	2	77,8 % (28/36)	2	86,7 % (78/90)
		3	85,0 % (51/60)	3	78,3 % (47/60)	3	77,8 % (28/36)		
						4	86,1 % (31/36)		
						5	86,1 % (31/36)		
	~1 × LoD	1	98,3 % (59/60)	1	98,3 % (59/60)	1	94,4 % (34/36)	1	95,6 % (86/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	96,7 % (58/60)	2	100,0 % (36/36)	2	98,9 % (89/90)
		3	93,3 % (56/60)	3	96,7 % (58/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	94,4 % (34/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
HIV-2	~0,5 × LoD	1	74,1 % (43/58)	1	73,3 % (44/60)	1	77,8 % (28/36)	1	69,7 % (62/89)
		2	76,7 % (46/60)	2	79,7 % (47/59)	2	69,4 % (25/36)	2	79,8 % (71/89)
		3	73,3 % (44/60)	3	71,2 % (42/59)	3	75,0 % (27/36)		
						4	71,4 % (25/35)		
						5	80,0 % (28/35)		
	~1 × LoD	1	96,7 % (58/60)	1	100,0 % (60/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	98,3 % (59/60)	2	96,7 % (58/60)	2	100,0 % (36/36)	2	96,7 % (87/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	98,3 % (59/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	97,2 % (35/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

		Centro/Instrumento		Lote		Día		Serie	
Diana vírica	**Concentración vírica**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**	**ID**	**% de resultados positivos**
HCV	~0,5 × LoD	1	75,0 % (45/60)	1	80,0 % (48/60)	1	66,7 % (24/36)	1	79,8 % (71/89)
		2	70,7 % (41/58)	2	76,7 % (46/60)	2	77,8 % (28/36)	2	74,2 % (66/89)
		3	85,0 % (51/60)	3	74,1 % (43/58)	3	69,4 % (25/36)		
						4	91,2 % (31/34)		
						5	80,6 % (29/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	98,3 % (59/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	96,7 % (58/60)	2	98,3 % (59/60)	2	100,0 % (36/36)	2	97,8 % (88/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (59/59)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (89/89)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (59/59)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (35/35)		
						5	100,0 % (36/36)		
HBV	~0,5 × LoD	1	80,0 % (48/60)	1	80,0 % (48/60)	1	80,6 % (29/36)	1	72,2 % (65/90)
		2	78,3 % (47/60)	2	73,3 % (44/60)	2	80,6 % (29/36)	2	82,2 % (74/90)
		3	73,3 % (44/60)	3	78,3 % (47/60)	3	75,0 % (27/36)		
						4	77,8 % (28/36)		
						5	72,2 % (26/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

Especificidad clínica

Reactividad en la población de donantes de sangre

Se obtuvieron muestras de donantes de sangre que habían dado su consentimiento seleccionados de cuatro centros de análisis. El análisis con la prueba **cobas**® MPX se llevó a cabo mediante dos algoritmos de análisis: uno para el análisis de donaciones individuales, que precisa un único nivel de análisis, y uno para el análisis de pooles de seis, que precisa un único nivel de análisis para pooles primarios no reactivos y dos niveles de análisis (pool primario y análisis de resolución de donaciones individuales) para pooles primarios reactivos (Tabla 39). La especificidad del pool fue del 99,91 % (10.524/10.534; 99,83-99,95 %) (Tabla 40). Diez pooles reactivos contenían donaciones con estado de donante negativo en todos los casos. La especificidad clínica para el análisis de las donaciones individuales fue del 99,95 % (IC del 95 % entre 99,88 % y 99,98 %). La tasa de series no válidas para la prueba **cobas**® MPX fue del 3,5 % (18/509) para donaciones iniciales analizadas en pooles de seis, mientras que para las donaciones individuales fue del 6,8 % (16/219). Durante el estudio se identificaron dos casos de positivos para HCV por medio de NAT.

Tabla 39 Especificidad clínica de **cobas**® MPX — global

Tamaño del pool	Frecuencia (n/N)	Estimación de porcentaje (intervalo de confianza exacto del 95 % de Clopper-Pearson)
Individual (plasma)	5.523/5.528	99,91 % (99,79-99,986 %)
Individual (suero)	5.669/5.670	99,98 % (99,90-100,00 %)
Individual (plasma/suero)	11.192/11.198	99,95 % (99,88-99,98 %)
Pooles de 6 (plasma)	62.982/62.982	100,00 % (99,99-100,00 %)

N = número total de donaciones con estado de donante negativo; n = donaciones no reactivas de **cobas**® MPX

Tabla 40 Reactividad del pool de **cobas**® MPX en donantes de sangre voluntarios

Categoría	N.º de pooles	Porcentaje de pooles analizados
Pooles analizados	10.563	100
Pooles no reactivos	10.524	99,63
Pooles reactivos	39	0,37
Pooles reactivos con estado de donante positivo	29	0,27
Pooles reactivos con estado de donante negativo (falso positivo)*	10	0,10

* De los 10 pooles falsos reactivos, uno fue falso reactivo para HIV, cuatro pooles fueron falsos reactivos para HCV y cinco pooles fueron falsos reactivos para HBV.

Reactividad en la población de donantes de plasma de origen

Se analizaron un total de 108.306 donaciones evaluables procedentes de 24.514 donantes únicos en pooles de 96 tanto con la prueba **cobas**® MPX como con una prueba NAT autorizada por la FDA. 108.297 donaciones resultaron negativas para anti-HIV, anti-HCV y HBsAg (Tabla 41). El estado de la donación se asignó en función de la concordancia de dos pruebas específicas del virus (p. ej., dos resultados NAT o NAT y serología) realizadas a partir de la donación inicial o de los resultados de los análisis de seguimiento. Se analizaron un total de 1.106 pooles evaluables con la prueba **cobas**® MPX, de los cuales 1.092 (98,7 %) resultaron no reactivos y 14 (1,3 %), reactivos. De los 1.092 pooles no reactivos, 1.090 contenían donaciones con estado de donante negativo en todos los casos y dos contenían al menos una donación con estado de donante positivo. De los 1.106 pooles analizados, dos resultaron ser pooles no reactivos con una donación con estado de donante positivo como mínimo y siete resultaron pooles reactivos con una donación con estado de donante positivo como mínimo (Tabla 42).

Tabla 41 Especificidad clínica de **cobas**® MPX respecto a las donaciones

Parámetro	Número total de donaciones con estado de donante negativo	Resultado de la prueba cobas® MPX		Estimación del porcentaje (IC exacto del 95 %)
		Reactivo	No reactivo	
Especificidad clínica	108.297	6	108.291	99,99 (99,99, 100,00)
Especificidad clínica para HIV	108.297	3	108.294	100,00 (99,99, 100,00)
Especificidad clínica para HCV	108.297	1	108.296	100,00 (100,00, 100,00)
Especificidad clínica para HBV	108.297	2	108.295	100,00 (99,99, 100,00)

Tabla 42 Reactividad del pool en donaciones de plasma de origen

Categoría	Número de pooles	Porcentaje de pooles analizados
Pooles totales de 96[a] analizados:	1.106	100
Pooles no reactivos[b]	1.092	98,7
Pooles no reactivos con estado de donante negativo en todos los casos	1.090	98,6 (1.090/1.106)
Pooles no reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	2[c]	0,2 (2/1.106)
Pooles reactivos[b]	14	1,3
Pooles reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	7	0,6 (7/1.106)
Pooles reactivos con estado de donante negativo (pooles falsos reactivos)	7	0,6 (7/1.106)

[a] 479/1.106 pooles tenían < 96 donaciones

[b] El estado de la donación se asignó en función de la concordancia de dos pruebas específicas del virus (p. ej., dos resultados NAT o NAT y serología) a partir de la donación inicial o los resultados de los análisis de seguimiento.

[c] Estos dos pooles no reactivos contenían donaciones de un donante positivo para HBV. La donación inicial del donante era positiva para HBV con la prueba **cobas**® MPX pero negativa con la prueba **cobas**® TaqScreen MPX y se confirmó su positividad para HBV mediante una prueba NAT alternativa de alta sensibilidad. Este donante realizó tres donaciones posteriores que resultaron no reactivas con los dos ensayos de cribado NAT. Una de estas donaciones estaba incluida en un pool positivo para HCV.

Once donantes únicos aportaron 12 donaciones reactivas (seis para HCV, tres para HIV y tres para HBV). Siete donantes finalizaron el programa de análisis de seguimiento: tres de ellos no presentaron muestras de infección en el seguimiento y cuatro fueron confirmados como infectados durante el seguimiento, dos de los cuales se seroconvirtieron (HCV) durante el seguimiento (Tabla 43). Uno de los tres donantes de HBV se identificó como portador de HBV mediante NAT.

Tabla 43 Patrones observados de reactividad del análisis a partir de las pruebas iniciales con donaciones evaluables

Resultado de la prueba cobas® MPX	Estado de la donación[a]	Número de donaciones
HCV+	Positiva	5
HBV+	Negativa	2
HBV+	Positiva	4[b]
HCV+	Negativa	1
HIV+	Negativa	3
No reactivo	Negativa	108.291
	Total	108.306

[a] El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad de la prueba ("concordancia" de dos pruebas específicas del virus [p. ej., dos resultados NAT o NAT y serología] realizadas a partir de la donación inicial o los resultados de los análisis de seguimiento).

[b] Todas estas donaciones se obtuvieron del mismo donante, cuya donación inicial fue HBV+ y cuyas tres donaciones posteriores se clasificaron con estado positivo a pesar de que el resultado de la prueba **cobas**® MPX fue no reactivo para HBV.

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables; + = reactivo/positivo.

La especificidad clínica de la prueba **cobas**® MPX para pooles de plasma de origen se determinó mediante el análisis de 108.306 donaciones evaluables de 24.514 donantes únicos. Las donaciones evaluables presentaron resultados válidos con las pruebas **cobas**® MPX, **cobas**® TaqScreen MPX y CAS cuando se analizaron en pooles, y resultados de serología válidos (con todos los analitos) para el análisis de las donaciones individuales. De las 108.306 donaciones evaluables, se asignó un estado de donante negativo a 108.297, de las que 108.291 resultaron no reactivas con las prueba **cobas**® MPX, lo que supone una especificidad clínica del 99,994 % (intervalo de confianza del 95 %: entre 99,988 % y 99,997 %). Los siete pooles falsos reactivos con la prueba **cobas**® MPX (del total de 96) resultaron serlo por contener donaciones con estado de donante negativo en todos los casos. De los 24.514 donantes únicos sometidos a análisis, 24.509 contribuyeron solamente donaciones con estado de donante negativo, de las que 24.503 obtuvieron un resultado no reactivo con la prueba **cobas**® MPX y seis arrojaron resultados falsos reactivos, lo que se traduce en una especificidad (del nivel de donante) de 99,976 % (intervalo de confianza del 95 %: entre 99,947 % y 99,989 %).

Estudios en poblaciones de alto riesgo

Los proveedores externos obtuvieron muestras de sujetos con un alto riesgo de infección por HIV, HCV, o HBV. Entre los factores de alto riesgo figuran, entre otros, antecedentes de encarcelamiento, el historial de diagnóstico de enfermedad de transmisión sexual, el historial de múltiples parejas sexuales, el consumo de drogas inyectables y el diagnóstico de HIV o hepatitis o el tratamiento de las mismas. Algunos donantes de muestras presentaban más de un factor de riesgo. Se distribuyeron un total de 510 muestras obtenidas de una población de alto riesgo de manera equilibrada entre tres centros de análisis y se analizaron con la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX con CAS.

Todas las muestras se prepararon como paneles. Las muestras diluidas se diluyeron manualmente con plasma humano en pooles confirmados como negativos para HIV-1/2, HCV y HBV. En los centros de análisis, las muestras se analizaron sin diluir con la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen con CAS (para la resolución de dianas) siguiendo el procedimiento estándar para el procesamiento de las muestras recomendado en el boletín técnico de la prueba **cobas**® TaqScreen MPX. Las muestras también se analizaron diluidas para simular pooles de seis tanto con la prueba **cobas**® MPX como con la prueba **cobas**® TaqScreen. El procedimiento CAS no se llevó a cabo con las muestras diluidas.

Las 510 muestras sin diluir generaron resultados con la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX, siendo 179 de ellas reactivas (para una o más dianas) con **cobas**® MPX (35,1 %) y 181 reactivas con la prueba **cobas**® TaqScreen

MPX (35,5 %). 488 (95,7 %) muestras presentaron resultados concordantes entre **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX, mientras que 22 muestras (4,3 %) generaron resultados discordantes entre la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX.

De las 510 muestras sin diluir de alto riesgo, la prueba **cobas**® MPX identificó correctamente la presencia o ausencia de la diana vírica en un 97,0 % (495/510) de las ocasiones, en comparación con los resultados de las pruebas CAS o las pruebas NAT alternativas (según el NGI, el instituto nacional de genética). Con relación al 3 % de muestras para las que la prueba **cobas**® MPX no logró identificar correctamente la presencia o ausencia de la diana vírica, **cobas**® MPX detectó erróneamente una diana vírica en muestras que no contenían una diana vírica en un 1,8 % (9/510) de los casos (resultado falso reactivo) y no logró detectar ninguna diana vírica en muestras que sí contenían una diana en un 1,2 % (6/510) de las ocasiones (resultado falso no reactivo). Los resultados se resumen en la Tabla 44.

Tabla 44 Comparación entre la identificación correcta e incorrecta del virus — muestras sin diluir

	Resultado de la prueba cobas® MPX[a]	%	Total de correctos
Reactivos verdaderos	**170**	**97,0 %**	**495**
No reactivos verdaderos	**325**		
Falsos reactivos	9	1,8 %	15
Falsos no reactivos	6	1,2 %	
Total	510	100,0 %	510

[a] Estado final (en comparación con los resultados de CAS o las pruebas NAT alternativas [análisis del NGI]).

Nota: identificación correcta = resultados reactivos y no reactivos verdaderos (indicados en negrita).

De las 510 muestras diluidas analizadas, 153 muestras resultaron reactivas con la prueba **cobas**® MPX (30,0 %), a diferencia de las 151 muestras que resultaron reactivas con la prueba **cobas**® TaqScreen MPX (29,6 %). De las 510 muestras diluidas, 484 (94,9 %) generaron resultados concordantes entre la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX, mientras que 26 muestras (5,1 %) presentaron resultados discordantes entre la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX.

La prueba **cobas**® MPX logró un porcentaje de identificación correcta de la diana vírico del 96,7 % (492/509) (509 muestras diluidas excepto una muestra para la que no se obtuvo ningún resultado NGI). Con relación al 3,4 % de muestras para las que la prueba **cobas**® MPX no logró identificar correctamente la diana vírica, **cobas**® MPX detectó erróneamente una diana vírica en muestras que no contenían ninguna diana vírica en un 1,2 % (6/509) de los casos (resultado falso reactivo) y no logró detectar ninguna diana vírica en muestras que sí contenían una diana en un 2,2 % (11/509) de las ocasiones (resultado falso no reactivo). Los resultados se resumen en la Tabla 45.

Tabla 45 Comparación entre la identificación correcta e incorrecta del virus — muestras diluidas

	Resultado de la prueba cobas® MPX[a]	%	Total de correctos
Reactivos verdaderos	**147**	**96,7**	**492**
No reactivos verdaderos	**345**		
Falsos reactivos	6	1,2	17
Falsos no reactivos	11	2,2	
Total	509[b]	100	509[b]

[a] Estado final (comparado con resultados CAS o de pruebas NAT alternativas [análisis del NGI]), realizado en una alícuota sin diluir.

[b] Salvo una muestra para la que no se obtuvo ningún resultado del NGI.

Nota: identificación correcta = resultados reactivos y no reactivos verdaderos (indicados en negrita).

Sensibilidad clínica

Estudios en poblaciones positivas mediante pruebas NAT

Se analizaron un total de 2.569 muestras positivas para HIV, HCV y HBV mediante NAT en cuatro centros de análisis con las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX con CAS. Se utilizaron cuatro lotes de reactivos de **cobas**® MPX. Las 2.569 muestras positivas mediante NAT comprendían 1.015 muestras positivas para HIV, 1.016 muestras positivas para HCV y 538 muestras positivas para HBV. Se analizaron todas y cada una de estas muestras sin diluir y diluidas (1:6) con la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX. Solamente se analizaron muestras sin diluir con las pruebas CAS autorizadas según el proceso para muestras estándar recomendado en el boletín técnico de la prueba **cobas**® TaqScreen MPX. En la Tabla 46 se comparan las sensibilidades de los resultados de las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen para las muestras positivas conocidas para HIV, HCV y HBV.

La sensibilidad clínica global de la prueba **cobas**® MPX fue del 100,0 % (2.549/2.549) para las muestras positivas conocidas sin diluir y del 100,0 % (2.555/2.555) para las muestras positivas conocidas diluidas (1:6). La sensibilidad clínica global de la prueba **cobas**® TaqScreen MPX fue del 99,9 % (2.523/2.524) para las muestras positivas conocidas sin diluir y del 99,8 % (2.559/2.563) para las muestras positivas conocidas diluidas (1:6). El porcentaje de concordancia de positivos (PCP) global para todas las muestras positivas conocidas de este estudio entre la prueba **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX fue del 100,0 % tanto para las muestras sin diluir como para las muestras diluidas (Tabla 46).

Tabla 46 Comparación de las sensibilidades de los resultados de las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen para muestras positivas conocidas para HIV, HCV y HBV

		Sensibilidad de muestras positivas conocidas[a]		Diferencia (Resultado de cobas® MPX – Prueba cobas® TaqScreen MPX)	
Dilución	**Diana vírica**	**Resultado de la prueba cobas® MPX**	**Prueba cobas® TaqScreen MPX**	**Estimación**	**Intervalo de confianza del 95 %**
Sin diluir	**Global**	100,00 % (2.549/2.549)	99,96 % (2.523/2.524)	0,04 %	(-0,04 %, 0,12 %)
	HIV	100,00 % (1.006/1.006)	99,90 % (1.007/1.008)	0,10 %	(-0,10 %, 0,29 %)
	HCV	100,00 % (1.015/1.015)	100,00 % (1.014/1.014)	0,00 %	No aplicable
	HBV	100,00 % (528/528)	100,00 % (502/502)	0,00 %	No aplicable
1:6	**Global**	100,00 % (2.555/2.555)	99,84 % (2.559/2.563)	0,16 %	(0,00 %, 0,31 %)
	HIV	100,00 % (1.006/1.006)	99,60 % (1.005/1.009)	0,40 %	(0,01 %, 0,78 %)
	HCV	100,00 % (1.016/1.016)	100,00 % (1.016/1.016)	0,00 %	No aplicable
	HBV	100,00 % (533/533)	100,00 % (538/538)	0,00 %	No aplicable

[a] El análisis de sensibilidad se llevó a cabo solamente con muestras positivas conocidas con resultados válidos para la prueba.

Población positiva para HIV mediante NAT

Las 1.015 muestras sin diluir positivas para HIV generaron 1.006 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® MPX y 1.008 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® TaqScreen MPX con CAS. 1.015 muestras diluidas positivas para HIV generaron 1.006 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® MPX y 1.009 resultados evaluables para la prueba **cobas**® TaqScreen MPX (aunque no se realizaron pruebas CAS con las muestras diluidas).

cobas® MPX fue reactiva para 1.006 de las 1.006 (100,0 %) muestras positivas para HIV sin diluir y para 1.006 de las 1.006 (100,0 %) muestras diluidas positivas para HIV. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX con pruebas CAS resultó reactiva para 1.007 de las 1.008 (99,90 %) muestras sin diluir positivas para HIV. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX (sin prueba CAS)

resultó reactiva para 1.005 de las 1.009 (99,60 %) muestras diluidas positivas para HIV. El PPA entre **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX para las muestras sin diluir y diluidas positivas para HIV fue del 100,0 % y el 100,0 % respectivamente.

Población positiva para HCV mediante NAT

cobas® MPX fue reactiva para 1.015 de las 1.015 (100,0 %) muestras positivas para HCV sin diluir y para 1.016 de las 1.016 (100,0 %) muestras diluidas positivas para HCV. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX con pruebas CAS también resultó reactiva para 1.014 de las 1.014 (100,0 %) muestras sin diluir. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX (sin prueba CAS) resultó reactiva para 1.016 de las 1.016 (100,0 %) muestras diluidas. El PPA entre **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX para las muestras sin diluir y diluidas positivas para HCV fue del 100,0 % y el 100,0 % respectivamente.

Población positiva para HBV mediante NAT

Las 538 muestras sin diluir positivas para HBV generaron 528 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® MPX y 502 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® TaqScreen MPX con CAS. Las 538 muestras diluidas positivas para HBV generaron 533 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® MPX y 538 resultados evaluables de la prueba con **cobas**® TaqScreen MPX (aunque no se realizaron pruebas CAS con las muestras diluidas).

cobas® MPX fue reactiva para 528 de las 528 (100,0 %) muestras sin diluir positivas para HBV y para 533 de las 533 (100,0 %) muestras diluidas positivas para HBV. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX con pruebas CAS resultó reactiva para 502 de las 502 (100,0 %) muestras sin diluir positivas para HBV. La prueba **cobas**® TaqScreen MPX (sin prueba CAS) resultó reactiva para 538 de las 538 (100,0%) muestras diluidas positivas para HBV. El PCP entre **cobas**® MPX y la prueba **cobas**® TaqScreen MPX para las muestras sin diluir y diluidas positivas para HBV fue del 100,0% y el 100,0% respectivamente.

Sensibilidad clínica de la población seropositiva para HIV-1 grupo O y el HIV-2

Población seropositiva para el HIV-1 grupo O

Se analizaron un total de 12 muestras seropositivas para HIV-1 grupo O diluidas con una proporción 1:6 mediante las pruebas **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX. Las muestras se analizaron después de la dilución a 1:6 debido al volumen limitado. Todas las muestras HIV-1 grupo O fueron reactivas para HIV cuando se analizaron con **cobas**® MPX después de diluirlas a 1:6, tal como se resume en la Tabla 47, lo que supone una sensibilidad clínica del 100,0 % para serología.

Tabla 47 Comparación de la reactividad global para muestras seropositivas para HIV-1 grupo O (dilución a 1:6)

cobas® TaqScreen MPX (dilución a 1:6)	**cobas® MPX (dilución a 1:6)**		**Total**
	Reactivo	**No reactivo**	
Reactivo	11	0	11
No reactivo	1	0	1
Total	12	0	12

Población seropositiva para el HIV-2

Se analizaron un total de 319 muestras seropositivas para HIV-2 con la prueba **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX. De las 319 muestras seropositivas, 184 se analizaron sin diluir y tras diluirlas a 1:6 con **cobas**® MPX y **cobas**® TaqScreen MPX, mientras que las 135 restantes solamente se analizaron tras diluirlas a 1:6 debido al volumen limitado.

Un total de 137 muestras de las 184 muestras analizadas sin diluir resultaron reactivas, tal como se resume en la Tabla 48, lo que supone una sensibilidad clínica del 74,5 % para serología cuando se utiliza **cobas**® MPX. También se demostró una sensibilidad comparable de la prueba **cobas**® MPX para el HIV-2 cuando las muestras se diluyeron a 1:6 antes de someterlas al análisis con ambos métodos. Un total de 198 muestras de las 319 diluidas a 1:6 resultaron reactivas con **cobas**® MPX tal como se resume en la Tabla 49.

Tabla 48 Comparación de la reactividad global para muestras seropositivas para HIV-2 (sin diluir)

Prueba cobas® TaqScreen MPX (sin diluir)	**cobas® MPX (sin diluir)**		**Total**
	Reactivo	**No reactivo**	
Reactivo	118	7	125
No reactivo	19	40	59
Total	137	47	184

Tabla 49 Comparación de la reactividad global para muestras seropositivas para HIV-2 (dilución a 1:6)

cobas® TaqScreen MPX (dilución a 1:6)	**cobas® MPX (dilución a 1:6)**		**Total**
	Reactivo	**No reactivo**	
Reactivo	173	33	206
No reactivo	25	88	113
Total	198	121	319

Confirmación de los resultados serológicos

Los datos del estudio de positivos conocidos incluían 2.555 muestras positivas conocidas, cada una de ellas con infección confirmada mediante NAT (prueba de ácidos nucleicos) para HIV, HCV o HBV y con resultados para la prueba serológica. Los resultados de la prueba serológica complementaria también eran conocidos para 1.771 (69,3 %) muestras. El resultado **cobas**® MPX correcto, definido como reactivo para la diana vírica para el que la muestra se sabía positiva (p. ej., HIV, HCV o HBV), se comparó con los resultados serológicos complementarios. Se calcularon los porcentajes de los resultados correctos (estimación de sensibilidad) para **cobas**® MPX tanto para cada diana vírica como globales, con intervalos de confianza del 95 % (IC) asociados. La prueba **cobas**® MPX identificó correctamente 1.771 de las 1.771 (100,0 %) muestras con resultados de serología reactivos y resultados de serología complementarios. En la Tabla 50 se muestra la reactividad de **cobas**® MPX para cada analito de diana vírica, comparada con el resultado serológico para la diana vírica conocida y el resultado para la prueba serológica complementaria, así como una estimación de la sensibilidad y del IC del 95 % tanto global como para cada diana vírica.

Tabla 50 Sensibilidad de la prueba **cobas**® MPX para muestras positivas sin diluir conocidas con resultados de serología de confirmación

Dilución	Prueba	Diana vírica	Total de muestras positivas conocidas*	Número de reactivos por prueba	Estimación de sensibilidad	IC con porcentaje del 95 %
Sin diluir	**MPX8800**	**Global**	1.771	1.771	100,00 %	(99,78 %, 100,00 %)
Sin diluir	**MPX8800**	**HIV**	496	496	100,00 %	(99,23 %, 100,00 %)
Sin diluir	**MPX8800**	**HCV**	747	747	100,00 %	(99,49 %, 100,00 %)
Sin diluir	**MPX8800**	**HBV**	528	528	100,00 %	(99,28 %, 100,00 %)

* En el análisis de sensibilidad solamente se incluyen muestras positivas conocidas con resultados de **cobas**® MPX válidos para muestras sin diluir y resultados de serología de confirmación.

Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma y suero
Cantidad mínima de muestra requerida de un donante vivo	1.000 µl*
Cantidad de muestra procesada de un donante vivo	850 µl
Cantidad mínima de muestra requerida de un donante cadavérico	300 µl*
Cantidad de muestra procesada de un donante cadavérico	150 µl

* Otros tubos utilizados para el análisis pueden tener volúmenes muertos diferentes y requerir un volumen mínimo menor o mayor. Póngase en contacto con su representante local del servicio técnico de Roche para obtener más información.

Símbolos

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

Tabla 51 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

Age/DOB Edad o fecha de nacimiento

SW Software auxiliar

Assigned Range [copies/mL] Intervalo asignado (copias/ml)

Assigned Range [IU/mL] Intervalo asignado (UI/ml)

EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea

BARCODE Hoja de datos del código de barras

LOT Código de serie

Riesgo biológico

REF Número de catálogo

CE Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

Collect Date Fecha de recogida

Consulte las instrucciones de uso

Σ Suficiente para <*n*> pruebas

CONTENT Contenido del kit

CONTROL Control

Fecha de fabricación

Dispositivo para pruebas cerca del paciente

Dispositivo para autoexamen

Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente

Dispositivo no apto para autoexamen

Distribuidor
(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)

No deben reutilizarse

Mujeres

Para evaluación del rendimiento IVD únicamente

GTIN Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)

Importador

IVD Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

LLR Límite inferior del intervalo asignado

Hombres

Fabricante

CONTROL − Control negativo

NON STERILE Sin esterilizar

Nombre del paciente

Número del paciente

Abrir aquí

CONTROL + Control positivo

QS copies / PCR Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.

QS IU/PCR UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.

SN Número de serie

Site Centro

Procedure Standard Procedimiento estándar

STERILE EO Esterilizado con óxido de etileno

Almacenar en la oscuridad

Límite de temperatura

TDF Archivo de definición de pruebas

Este lado hacia arriba

Procedure UltraSensitive Procedimiento ultrasensible

UDI Identificación exclusiva del dispositivo

ULR Límite superior del intervalo asignado

Urine Fill Line Línea de llenado de orina

Rx Only Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.

Fecha de caducidad

09199659001-02ES

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su afiliada local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 52 Fabricante e importador

Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fabricado en los EE. UU.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas registradas y patentes

Consulte https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.

EC REP Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE 2797

IVD

Bibliografía

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012. Available at: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012. Accessed 19-DEC-2022.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:45-56. PMID: 21126914.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-63. PMID: 12803467.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-s12. PMID: 16622870.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2:1387-9. PMID: 2867393.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-6. PMID: 2425430.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, Sinka K. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-41. PMID: 16061543.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-6. PMID: 9189224.
9. Valadas E, França L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-7. PMID: 19292644.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21. PMID: 7719634.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, Amalraj RE. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS*. 1998;9:98-103. PMID: 9506375.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Surveillance Report, 2020. Accessed: 21-Dec-2022 Available at: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2020-updated-vol-33.pdf. 2022.
13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62. PMID: 2523562.
14. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42. PMID: 23172780.
15. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-5. PMID: 22715208.
16. Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:80-3. PMID: 10622565.

17. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat*. 2009;16:650-8. PMID: 19413698.

18. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, ed. Viral Pathogenesis. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 1997:745-778.

19. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, et al, eds. Fields' Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001:2971-3036.

20. Eng-Kiong Teo and Anna SF Lok. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection, 2022. Accessed 21-DEC-2022. Available at: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection.

21. Kumar S. Overview of Chronic Hepatitis. Available at: https://www.merckmanuals.com/home/liver-and-gallbladder-disorders/hepatitis/overview-of-chronic-hepatitis. Accessed 21-DEC-2022. Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, USA, 2022.

22. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99. PMID: 20738828.

23. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang*. 2011;100:92-8. PMID: 21175659.

24. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49:2454-89. PMID: 19682345.

25. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48:1558-66. PMID: 18466173.

26. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012;102:82-90. PMID: 21933190.

27. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2009;49:1609-20. PMID: 19413732.

28. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010;50:1495-504. PMID: 20345570.

29. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49:652-7. PMID: 18715666.

30. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatits B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion*. 2008;48:1376-82. PMID: 18422847.

31. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnapong T, et al. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion*. 2009;49:1126-35. PMID: 19392770.

32. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011;364:236-47. PMID: 21247314.

33. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.

34. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

35. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.

36. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

37. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.

39. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014. Accessed 08-APR-2021. Available at: https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf.

40. National Institute for Biological Standards and Control. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150). Accessed 08-APR-2021. Available at: https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx.

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 2.0 11/2023	Se ha realizado una actualización global para incluir el kit 192T en caso necesario. Se ha mejorado la redacción para mejorar la comprensión y se han eliminado errores tipográficos. Se ha actualizado la estabilidad del kit abierto 480T en la tabla 7. Se ha añadido información al apartado **Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras**. Se ha actualizado el apartado **Precauciones y requisitos de manipulación**. Se ha incluido un enlace al resumen del informe de seguridad y rendimiento. Se ha actualizado el apartado **Marcas registradas y patentes**, incluido el enlace. Se ha actualizado la marca **cobas**®. Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.

Puede consultar el resumen del informe de seguridad y rendimiento en el siguiente enlace:
https://ec.europa.eu/tools/eudamed